Lane Medical Library

Aus der I. medizinischen Universitäts-Klinik in München
Direktor: *Professor Dr. Stepp*

Über die Wirkung des Schwefels bei der experimentellen Kohlenoxydvergiftung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Johann Heinrich Hermann Schmidt
aus Nürnberg

München 1935

Buchdruckerei Otto Boeck, München 9, Immergrünstrasse 2

Meinen lieben Eltern!

Zu den häufigsten gewerblichen Vergiftungen gehören heute die Erkrankungen durch Kohlenoxyd.

Die Geschichte der Kohlenoxydvergiftung ist so alt, wie der Besitz des Feuers, denn bei jeder Verbrennung von Kohle, Holz oder eines anderen C-haltigen Materials muss sich bei unzureichendem Luftzutritt CO bilden. Bei Aristoteles finden wir die ersten Aufzeichnungen über die Schädlichkeit des dabei auftretenden Dampfes, Dunstes oder Rauches. Eine Erklärung über die Ursache dieser Giftigkeit des Kohlendampfes gibt Galen (300 v. Chr.), der annahm, dass die durch den Rauch erzeugte Luftverdünnung eine normale Atmung nicht mehr gestattet. Die Kampaner beseitigten zur Zeit des zweiten punischen Krieges gefangene römische Befehlshaber dadurch, dass sie dieselben in geschlossenen Räumen dem Dampf glühender Kohlen aussetzten. Weitere Berichte über Morde und Selbstmorde oder Unglücksfälle durch Kohlendunst finden wir in den folgenden Jahrhunderten. Ende des 14. Jahrhunderts hatten die Ärzte über die Entstehung der Krankheit relativ klare Vorstellungen und kannten die Symptomatologie ziemlich gut. Die Kohlendunstvergiftung wurde damals für eine Erstickungskrankheit gehalten und man behandelte sie mit wiederholten Aderlässen. Die Arbeiten von Friedrich Hoffmann um 1720 stellen in theoretischer wie klinischer Hinsicht einen deutlichen Fortschritt dar, besonders da die Anschauung über diese Erkrankung kurz zuvor einen bedenklichen Rückschlag erlitten hatte. Waren doch Jenenser Professoren und viele gebildete Laien der Ansicht, dass die CO-Vergiftung nichts anderes als ein Teufelswerk sei. Hoffmann sprach zum ersten Male aus, dass das eingeatmete Gift eine Atonie und Paralyse an den Blutgefässen des Gehirnes hervorriefe, sodass das Blut und die Säfte nicht fortbewegt würden. Damit hat er schon damals eine der wesentlichsten Ursachen der Krankheitserscheinungen, die Gefässlähmung, klar erkannt. De Lasonne hat 1776 durch Glühen von Zinkoxyd mit Kohle das Kohlenoxyd erhalten. Allerdings

vergingen noch einige Jahre, bis Cruickshank (1801) nachweisen konnte, dass es sich um ein Oxyd der Kohle in Gasform handelt, das aus C und O besteht. 1842 hat dann Leblanc zeigen können dass dieses neuentdeckte Gas das wirksame Prinzip der Kohlendunstvergiftung ist. Hoppe-Seyler erbrachte 1857 den Beweis, dass die schon lange bekannte kirschrote Farbe durch eine dauernde Veränderung des Haemoglobins entsteht. Sehr bald erfolgten die Untersuchungen über die spektroskopischen Eigenschaften des Kohlenoxydhaemoglobins (zit. nach St. Litzner).

Die Möglichkeit zu gewerblichen Vergiftungen mit CO hat mit dem wachsenden Verbrauch des Kohlenstoffes in der Industrie ständig zugenommen. Bei der ungeheueren Vielgestaltigkeit des Auftretens von Kohlenmonoxyd bei technischen Prozessen ist es fast unmöglich, alle Vergiftungsquellen lückenlos aufzuzählen. Nach St. Litzner sind besonders wichtige Qellen der CO-Vergiftung:

1. Ofengase,
2. Gase aus glimmenden Balken und Schlacken,
3. Leuchtgas,
4. Die Gichtgase der Hochöfen,
5. Herstellung von Koks oder Holzkohle,
6. Rauchgase (auch Tabaksrauch nach L. Lewin),
7. Sprenggase,
8. Wassergas,
9. Auspuffgase bei Benzinmotoren (1926 in Preussen 206 Todesfälle durch CO-Vergiftung in Garagen).

Vom Wesen der Kohlenoxydvergiftung ist bekannt, dass das Kohlenoxyd genau wie der Sauerstoff eine Verbindung mit dem Haemoglobin eingeht. Dies wurde schon seit langer Zeit von biologischen und physiologischen Chemikern festgestellt. Barcroft gibt an, beide, Sauerstoff und Kohlenoxyd, können sich mit dem Haemoglobin des Blutes verbinden, aber die Affinität des Haemoglobins zu CO ist 246 mal grösser als die des Sauerstoffes. Demnach steht fest, dass die Ursache der Vergiftung durch Kohlenoxyd auf der Bindung von CO durch das Haemoglobin beruht, oder besser gesagt, auf der Verminderung von Sauerstoffhaemoglobin, die im Organismus dadurch entsteht. Nicloux hat nachgewiesen, dass für jede Tierart und für jede Konzentration von CO ein Teilungs-

coeffizient des Haemoglobins zwischen Sauerstoff und Kohlenmonoxyd besteht, auf Grund dessen der Tod des Tieres erfolgt. Er hat das Gleichgewicht von CO, O_2-Hb und CO-Hb in vitro und in vivo erforscht.

Die Forscher, die sich mit der Vergiftung durch CO beschäftigt haben, sind zahlreich; aber dem Studium des entgegengesetzten Vorganges, der Entgiftung, haben sich bislang verhältnissmässig nur wenige gewidmet.

Barcroft ist der Ansicht, dass die Entgiftung physiologischer Weise durch eine Verschiebung des Gleichgewichtes CO-Hb und $O_2 \rightleftarrows O_2$ Hb und CO geschieht.

N. Vita und E. Salmoiraghi beobachteten den Vorgang der Entgiftung an spektroskopischen Messungen und den entsprechenden Spektrogrammen. Diese sollten ihnen einen allmählichen Übergang vom Spektrogramm des CO-haltigen Blutes zum Spektrogramm des normalen Blutes bieten, wie sie auch den umgekehrten Vorgang verfolgen konnten. In vitro gewannen sie leicht das Spektrum des O_2-Haemoglobins wieder, wenn sie durch CO-Hb-haltiges Blut Sauerstoff durchströmen liessen.

Die Verhältnisse lagen aber ganz anders, wenn sie auf spektroskopischem Wege die natürliche Entgiftung eines mit CO behandelten Tieres verfolgten. Das Blut dieses Tieres bot das normale Spektrum erst ungefähr nach 30 Stunden wieder und ging nicht allmählich von der dem CO-Haemoglobin eigenen Form zu der Form des normalen Blutes über, sondern die Forscher konnten bei ihren spektroskopischen Studien über den Entgiftungsmechanismus der experimentellen Kohlenoxydintoxikation feststellen, dass zur Zeit des Wiedereintretens des normalen Zustandes beim Versuchstier nach der Vergiftung ein Spektrum auftrat, das eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Spektrum aufweist, das man erhält, wenn man SCO (Kohlenoxydsulfid) in Blut einleitet. Sie sind daher der Auffassung, dass es während der Kohlenoxydvergiftung zur Bildung von SCO im Blute kommt und dass dies als ein Entgiftungsvorgang anzusehen ist. Daraus zogen sie den Schluss, dass es möglich sein müsse, durch Schwefelinjektionen die Bildung von SCO zu fördern.

Sie benützten Schwefel in kolloidalem Zustande, eine Substanz, die in der Therapie schon gebraucht wurde (Milanesi 1926,

Forst 1928). Die einleitenden Versuche wurden in vitro an normalem Blute und an CO-haltigem ausgeführt. Die Spektren und die zugehörigen Spektrogramme haben gezeigt, dass der Zusatz von kolloidalem Schwefel das Spektrum des normalen Blutes nur wenig verändert; in einer (gleich starken) mit CO versetzten Blutlösung wurde die gleiche Veränderung dagegen wahrgenommen, wie man sie bei der Entgiftung des mit CO behandelten Tieres beobachtete.

Die weiteren Versuche der beiden Forscher wurden an Meerschweinchen ausgeführt und zielten dahin, die entgiftende Wirkung des Schwefels in kolloidalem Zustand bei dieser Vergiftung nachzuweisen. In zehn Versuchen war das vorher mit Schwefel behandelte Tier noch am Leben und erholte sich in ganz kurzer Zeit (ungefähr 20 Minuten), während das Vergleichstier schon tot war. Die Spektralanalyse des Blutes der mit kolloidalem Schwefel vorbehandelten Tiere zeigte nicht das Spektrum des Kohlenoxydhaemoglobins, sondern dasjenige, das einer mit SCO behandelten Blutlösung gleicht. Es wurde nun geprüft, ob bei vorbeugender Schwefelinjektion das Tier in Gegenwart hoher Konzentrationen von CO nach späterer Zeit Vergiftungserscheinungen darbietet, wobei sich ergab, dass bei dem mit kolloidalem Schwefel vorbehandelten Tier der Tod nach einer dreimal längeren Dauer eintrat als bei dem nicht behandelten. Das Spektrum des Blutes dieser Tiere weist nach dem Tode eine nur leichte Abweichung von dem Spektrum der Tiere auf, welche an Vergiftung durch CO ohne Behandlung mit kolloidalem Schwefel gestorben sind.

Eine weitere Reihe von Versuchen wurde dann von den beiden Autoren unternommen, um die therapeutische Wirkung des kolloidalen Schwefels als Entgiftungsmittel zu untersuchen. Die Meerschweinchen atmeten die CO-enthaltende Atmosphäre bis zu dem Momente, wo nach der Erfahrung am Vergleichstier der Tod unmittelbar bevorstand, und wurden dann rasch mit kolloidalem Schwefel gespritzt. Sie fingen nach wenigen Minuten regelmässig zu atmen an und frassen nach 45 bis 50 Minuten wieder. Die spektroskopische Untersuchung des Blutes zeigte, dass gerade 45 Minuten nach der Injektion des Schwefels, als das Meerschweinchen schon ganz erholt war, das Band demjenigen ähnlich ist, das ein mit SCO behandeltes Blut aufweist. Diese Beobachtung wurde mehrere Stun-

den hindurch fortgesetzt; dabei konnten sie feststellen, dass das Spektrum allmählich weitere Entstellungen erleidet, die nicht geklärt werden konnten. Dieses eigentümliche Spektrum wurde noch 20 Stunden nach der höchsten Vergiftungsperiode bei mit CO vergifteten Tieren beobachtet.

In einer anderen Versuchsreihe wurde von den beiden Forschern die Vergiftung weniger tief gehalten. Einem der Meerschweinchen wurde kolloidaler Schwefel injiziert. Die spektroskopische Prüfung des Blutes und die Beobachtung der zugehörigen Photogramme ergaben, dass der Entgiftungsvorgang in beiden Fällen das gleiche Bild bietet, dass aber die Entgiftungsperiode bei dem nicht mit Schwefel behandelten Tier sehr lange, bei dem mit kolloidalem Schwefel behandelten dagegen sehr kurz ist. Die Gegenwart des Schwefels kürzte diese Periode auf wenige Minuten ab; bei schwerer Vergiftung dauerte sie beim unbehandelten Tier wenigstens 6—7 Stunden.

Anknüpfend an diese grundlegenden Versuche der beiden italienischen Forscher wurden eigene Beobachtungen angestellt, die die Wirkung des Schwefels als Entgiftungsmittel auf die Symptome der akuten und chronischen experimentellen Vergiftung mit Kohlenmonoxyd zum Gegenstand hatten. Die Untersuchungen hatten den Zweck:

1. einen Beitrag zu liefern zur weiteren Klärung des Einflusses der akuten bezw. chronischen CO-Vergiftung auf das Blutbild bezw. auf die Stoffwechselstörungen,
2. Studien anzustellen über die Entstehung der zu beobachtenden Erythrocytose,
3. die entgiftende Wirkung des Schwefels zu erforschen.

Die entgiftende Wirkung des Schwefels soll erprobt werden zunächst

an der Erythrocytose, dann
an der Hyperglykaemie.

Was die Erythrocytose betrifft, so finden sich in der Literatur verschiedene Angaben.

In Nothnagels Handbuch hat schon von Jaksch im Jahre 1887 auf das Vorkommen einer über die Norm hinausgehenden Vermehrung der roten Blutkörperchen bei der CO-Vergiftung hingewiesen. Es war ihm aufgefallen, dass in allen Fällen von CO-Vergiftung, wo das Blutbild untersucht worden war, eine Zunahme der Erythrocyten (höchster Wert 6,3 Millionen) zu finden war. Ausserdem hat er eine Leukocytose festgestellt (bis 19000 pro Kubikmillimeter). Die Haemoglobinwerte waren kaum erhöht. Mit dem Abklingen der Vergiftungserscheinungen ging diese vorübergehende „Polycythaemie" wieder zurück (zit. nach St. Litzner).

Naegeli erwähnt, dass bei der CO-Vergiftung wiederholt Polyglobulie beobachtet worden ist; doch ist diese nicht gesetzmässig zu erwarten oder fällt gering aus.

In dem Handbuch L. Lewin's über die CO-Vergiftung wird diese Frage nur kurz gestreift; Lewin selbst lehnt auf Grund einer experimentellen Arbeit von Driessen aus dem Jahre 1889 quantitative Veränderungen der Blutkörperchen ganz ab.

Dass die Vermehrung der Blutkörperchen in allen Fällen von CO-Vergiftung auftritt, scheint nach Untersuchungen St. Litzner's nicht zuzutreffen. Er hat die in der medizinschen Klinik zu Halle zur Beobachtung gekommenen Fälle von CO-Intoxikation daraufhin untersucht, wobei nur etwa jeder vierte eine Vermehrung der Blutkörperchen zeigte. Die Zunahme war nicht sehr erheblich; die oberste Grenzzahl für Erythrocyten betrug 6,5 Millionen und für Leukocyten 12500.

Wenn man nach einer Erklärung für das Zustandekommen solcher vorübergehenden Polycythaemien sucht, kann man auf die Ansicht St. Litzner's zurückgreifen, der die CO-Intoxikation als eine besondere Form von Erstickung ansieht. Die dabei auftretende Verminderung der Sauerstoffspannung wirkt, wie wir aus anderen Beobachtungen wissen, als Reiz auf das erythropoetische System (Hochgebirge).

Eine weitere Entstehungsmöglichkeit sieht Litzner in der eigenartigen Reaktionsfähigkeit der Milz. Die Milz reagiert auf die CO-Einwirkung, genau wie bei einfacher Asphyxie durch mechanische Verlegung der Trachea mit starken Kontraktionen; dadurch wird ihr Vorrat an Blutkörperchen in die zirkulierende Blutmenge geworfen,

Dieser Mechanismus ist sehr empfindlich und tritt bereits bei einem CO-Gehalt des Hb von 8% auf.

Nasmith und Graham zeigten, dass öftere Einwirkungen von CO, wie auch andere Formen wiederholten geringfügigen Sauerstoffmangels zu einer Vermehrung der roten Blutkörperchen führten.

Forbes kam zu denselben Ergebnissen, der bei Arbeitern der Stahl- und Kohlenindustrie leichte „polycythaemische Zustände" sah. Dass wirklich das CO daran schuld ist, haben Farmer und Crittenden bei Stahlwerkarbeitern nachgewiesen (zit. nach St. Litzner).

Was die Durchführung der einzelnen Versuche zum Studium der Erythrocytose anbelangt, so sind dieselben grundsätzlich alle in der gleichen Weise an Meerschweinchen durchgeführt worden. Es wurden Tiere annähernd gleichen Gewichtes und Alters genommen. Die Tiere wurden unter eine Glasglocke von 20,5 Liter gebracht, dann wurde das Gas eingeleitet. Bei der akuten Vergiftung wurden die Tiere 25 Sekunden in dieser CO-haltigen Atmosphär belassen; es bestand dann meist völlige Bewusstlosigkeit. Nach 30 Sekunden erfolgte am Vergleichstier der Tod. Bei der chronischen CO-Vergiftung wurden die Tiere 4 Wochen lang täglich mittels der angegebenen Versuchsanordnung durch 5 Sekunden lange CO-Atmung vergiftet.

Jede Blutentnahme erfolgte am nüchternen Tier. Die Bestimmungen der Haemoglobinwerte, des Blutbildes und der Retikulozyten wurden jedesmal in gleicher Weise vorgenommen und erfolgten zum grössten Teil durch Doppelbestimmung.

Eine Reihe von Vorversuchen zeigte, dass bei den einzelnen Tieren verschiedene Ausgangswerte für Haemoglobin, Erythrocyten und Leukocyten zur Beobachtung kamen, so dass vor jedem Versuch bei jedem Tier der jeweilige Ausgangswert ermittelt werden musste. Auch wichen die Ausgangswerte bei den verschiedenen Tieren oft erheblich voneinander ab. Ferner liess sich bei den verschiedenen Tieren eine verschiedene Reaktionsfähigkeit in ihrem Blutbild bei der akuten CO-Vergiftung nachweisen. Während die einen mit erhöhten Werten für Haemoglobin, Erythrocyten und Leukocythen antworteten, sprachen die anderen überhaupt nicht an; wieder andere Tiere liessen nur die Leukocytose vermissen.

Wegen dieser Beobachtungen wurden bei den sämtlichen folgenden Versuchen nur solche Tiere genommen, die annähernd gleiche Ausgangswerte zeigten und die in gleicher Weise, das heisst mit einem Anstieg der Werte für Haemoglobin, Erythrocyten und Leukocyten, auf die akute CO-Vergiftung ansprachen.

Zunächst ist es wichtig, zu erfahren, wie sich das Blutbild und die Retikulocyten bei eben diesen Tieren bei der akuten und chronischen CO-Vergiftung verhalten:

Versuch I

(akute CO-Vergiftung).

Blutbilder der Tiere vor der Vergiftung:

Tier Nr.	56	58	63	45	51
Hb.	85 %	80 %	83 %	95 %	87 %
Erythr.	4,3 Mill.	4,1	4,2	4,7	4,4
Leukoc.	9500	8500	7700	6800	7300
Stabk.	—	—	—	—	—
Segment.	32 %	46 %	45 %	35 %	50 %
Lymphoc.	44 „	52 „	25 „	46 „	37 „
Eosinoph.	21 „	— „	24 „	11 „	12 „
Monoc.	2 „	1 „	1 „	7 „	1 „
Mastz.	1 „	1 „	5 „	1 „	— „
Retikulocyten:	4 ‰	6 ‰	3 ‰	4 ‰	4 ‰

Kohlenoxydvergiftung nach der oben angegebenen Weise.

Blutbilder 6 Stunden nach der Vergiftung:

Tier Nr.	56	58	63	45	51
Hb.	105 %	100 %	105 %	120 %	115 %
Erythr.	5,3 Mill.	5,1	5,35	6,1	5,8
Leukoc.	3300	15500	12800	14700	12400
Stabk.	4 %	19 %	5 %	21 %	—
Segment.	56 „	44 „	50 „	49 „	56 %
Lymphoc.	24 „	36 „	20 „	18 „	34 „
Eosinoph.	16 „	— „	21 „	10 „	9 „
Monoc.	— „	1 „	1 „	2 „	1 „
Mastz.	— „	— „	3 „	— „	— „
Retikulocyten:	3 ‰	5 ‰	4 ‰	4 ‰	4 ‰

Blutbilder 24 Stunden nach der Vergiftung:

Tier Nr.	56	58	63	45	51
Hb.	90 %	86 %	85 %	100 %	93 %
Erythr.	4,5 Mill.	4,35	4,3	4,9	4,6
Leukoc.	12700	11250	11500	9300	9900
Stabk.	—	13 %	3 %	—	—
Segment.	51 %	43 „	46 „	38 %	50 %
Lymphoc.	38 „	43 „	35 „	44 „	36 „
Eosinoph.	10 „	— „	10 „	13 „	13 „
Monoc.	1 „	1 „	5 „	4 „	1 „
Mastz.	— „	— „	1 „	1 „	— „
Retikulocyten:	3 ‰	5 ‰	3 ‰	4 ‰	4 ‰

Blutbilder 72 Stunden nach der Vergiftung:

Tier Nr.	56	58	63	45	51
Hb.	82 %	78 %	85 %	97 %	90 %
Erythr.	4,1 Mill.	4,0	4,3	4,8	4,6
Leukoc.	9200	8700	7500	7200	7000
Stabk.	—	—	—	—	—
Segment.	35 %	50 %	47 %	33 %	55 %
Lymphoc.	42 „	47 „	26 „	47 „	33 „
Eosinoph.	20 „	— „	25 „	13 „	12 „
Monoc.	2 „	2 „	1 „	6 „	— „
Mastz.	1 „	1 „	1 „	1 „	— „
Retikulocyten:	3 ‰	5 ‰	3 ‰	4 ‰	4 ‰

Versuch II

(chronische CO-Vergiftung).

Im Anschluß daran wurden die gleichen Tiere während der folgenden 4 Wochen täglich 5 Sek. lang der Kohlenoxydatmosphäre ausgesetzt.

Blutbilder nach 4 Wochen:

Tier Nr.	56	58	63	45	51
Hb.	115 %	120 %	110 %	130 %	125 %
Erythr.	5,8 Mill.	6,2	5,5	6,6	6,3
Leukoc.	8000	7500	6700	7000	7800
Stabk.	—	—	—	—	—
Segment.	25 %	18 %	17 %	50 %	44 %
Lymphoc.	57 „	82 „	70 „	39 „	42 „
Eosinoph.	15 „	— „	12 „	9 „	13 „
Monoc.	2 „	— „	1 „	2 „	1 „
Mastz.	1 „	— „	— „	— „	— „
Retikulocyten:	15 ‰	24 ‰	18 ‰	23 ‰	20 ‰

Aus Versuch I und II geht hervor, dass sowohl die akute wie die chronische CO-Vergiftung imstande ist, bei jedem der Tiere eine Erythrocytose hervorzurufen. Interessant ist dabei das Verhalten der Retikulocyten, insofern als im Gegensatz zur akuten Vergiftung bei der chronischen eine deutliche Vermehrung der vitalgranulierten Zellen auftrat. Dies würde dafür sprechen, dass der Erythrocytose bei der chronischen Vergiftung eine echte Neubildung infolge Reizwirkung auf das erythropoetische System zugrunde liegt, während es sich bei der akuten CO-Vergiftung wohl lediglich um eine Verteilungserythrocytose handelt, wahrscheinlich durch Ausschwemmung aus der Milz.

Es erschien von vorneherein als unwahrscheinlich, dass ein so kurzer Reiz, wie ihn die akute Vergiftung darstellt, die Tätigkeit des erythropoetischen Systems in Gang bringen könnte. Die Vermehrung der roten Blutkörperchen und damit des Haemoglobins bei der akuten Vergiftung hat ihre Erklärung in der Funktion der Milz zu suchen. Barcroft hat den röntgenologischen Nachweis dafür erbracht, dass die CO-Vergiftung sowohl, als auch der O_2-Mangel eine Kontraktion der Milz verursachen. De Boer und Carrel lieferten nach Barcroft den plethysmographischen Beweis der Kontraktion der Milz, welche durch Anoxaemie verursacht wird (neuromuskulärer Mechanismus). Dass sich der Körper ohne Milz im Nachteil befindet, geht aus den Beobachtungen von Barcroft an Meerschweinchen hervor. Die Tiere wurden in drei Gruppen geteilt: A) normale, B) splenektomierte und C) diejenigen, welchen entweder das Pankreas oder Omentum oder Uterus entfernt worden waren. Sechs von jeder Gruppe wurden dann in eine Kammer gebracht und das CO eingeleitet. Die normalen A- und die operierten C-Tiere lebten annähernd gleich lang, aber sie überlebten beide die milzlosen Tiere. Damit ist der Beweis für die Minderwertigkeit milzloser Tiere gegenüber einer akuten CO-Vergiftung erbracht.

Auch dafür, dass gerade nach 6 Stunden bei der akuten Vergiftung die höchsten Werte für Haemoglobin und Erythrocyten gefunden werden, gibt Barcroft eine Erklärung. Wenn sich ein Tier in einer CO-haltigen Atmosphäre befindet, die eine Sättigung von 20 Proz. in seinem Blute bewirkt, so vergehen 2 Stunden bis das erste CO in der Milzpulpa nachgewiesen werden kann und es

vergehen 6 Stunden, bis die Blutkörperchen in der Milz eine 20=prozentige Sättigung erfahren.

Im weissen Blutbild zeigte sich in allen Fällen bei akuter Vergiftung eine ausgesprochene Leukocytose mit relativer Verminderung der Lymphocyten. Eine eindeutige Linksverschiebung konnte nur bei zwei Tieren festgestellt werden. Bei der chronischen Intoxikation bestand im weissen Blutbild lediglich teilweise eine Lymphocytose.

Die Veränderungen, die das rote und weisse Blutbild bei der akuten Vergiftung erfahren hatten, waren nach 24 Stunden für das rote Blutbild und nach 72 Stunden für das weisse Blutbild völlig geschwunden.

Die folgenden Versuche sollen Aufschluss geben über die Wirkung des Schwefels als Entgiftungsmittel auf die Symptome (Erythrocytose) zunächst bei der akuten, dann bei der chronischen CO-Intoxikation. Dazu wurde ein Präparat der Firma Chem. Werk Dr. Klopfer=Dresden benutzt, das uns zu diesem Zweck in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt wurde und als „Schwefel=Diasporal" im Handel ist. Es enthält in Ampullen zu 2 ccm Polysulfide der Alkalien und Erdalkalien in Traubenzuckerlösung, im ganzen 5 mg wirksamen Schwefel. Hiebei wurde das Präparat immer intramuskulär gespritzt und zwar bei der akuten Vergiftung 0,1 ccm (=0,25 mg Schwefel) und bei der chronischen 0,05 ccm Schwefeldiasporal (=0,125 mg Schwefel).

Die Beobachtungen von N. Vita und E. Salmoiraghi, dass die mit Schwefel behandelten Tiere gegen die akute Kohlenoxydvergiftung wesentlich widerstandsfähiger sind als die unbehandelten, konnte nicht in allen Fällen bestätigt werden. Meist wachten allerdings die Tiere, die die Schwefelinjektion erhalten hatten, früher aus der Bewusstlosigkeit auf und erholten sich auch augenscheinlich rascher, doch war dies nicht in allen Fällen überzeugend.

Zu den weiteren Versuchen wurden nur Tiere verwandt, bei denen durch einen Vorversuch festgestellt war, dass sie tatsächlich auf die CO-Vergiftung mit einer Vermehrung der Erythrocyten und Leukocyten ansprachen. Die Durchführung der Versuche erfolgte wieder jeweils in der schon vorher erwähnten Weise.

Bei den beiden nächstfolgenden Versuchen, wo die prophylaktische und therapeutische Wirkung des Schwefels nur bei der akuten Vergiftung im Vordergrund der Betrachtungen stand, wurden immer zwei Tiere mitvergiftet, die nicht mit Schwefel gespritzt wurden. Sie sind als Vergleichstiere zu betrachten. Von der Bestimmung der Zahl der Retikulocyten wurde abgesehen, da deren Verhalten bereits aus den beiden vorhergehenden Versuchen zu ersehen ist.

Versuch III

(vorbeugende Schwefelinjektion bei akuter CO-Vergiftung).

Tier Nr. 68 und 70 sind als Vergleichstiere zu bewerten. Tier Nr. 56, 58 und 63 erhielten 15 Minuten vor der Vergiftung 0,1 ccm Schwefeldiasporal i. m.

Blutbilder vor der Vergiftung:

Tier Nr.	68	70	56	63	58
Hb.	90 %	92 %	87 %	100 %	96 %
Erythr.	4,6 Mill.	4,7	4,5	5,1	4,8
Leukoc.	6100	8200	5500	8000	10000
Stabk.	—	—	—	—	—
Segment.	52 %	60 %	65 %	42 %	11 %
Lymphoc.	42 „	36 „	29 „	36 „	89 „
Eosinoph.	4 „	1 „	4 „	20 „	— „
Monoc.	1 „	3 „	1 „	— „	— „
Mastz.	1 „	— „	1 „	2 „	— „

Blutbilder 2 Stunden nach der Vergiftung:

Tier Nr.	68	70	56	63	58
Hb.	95 %	100 %	90 %	100 %	95 %
Erythr.	4,8 Mill.	5,1	4,5	5,0	4,8
Leukoc.	8200	9700	5700	7700	10200
Stabk.	—	—	—	—	—
Segment.	57 %	63 %	63 %	46 %	13 %
Lymphoc.	37 „	32 „	32 „	34 „	86 „
Eosinoph.	5 „	2 „	3 „	18 „	— „
Monoc.	1 „	3 „	1 „	1 „	1 „
Mastz.	— „	— „	1 „	1 „	— „

Blutbilder 6 Stunden nach der Vergiftung:

Tier Nr.	68	70	56	63	58
Hb.	115 %	118 %	90 %	102 %	100 %
Erythr.	5,8 Mill.	5,95	4,6	5,0	5,0
Leukoc.	11700	14900	7300	7800	9500
Stabk.	5 %	13 %	—	—	—
Segment.	62 „	68 „	68 %	44 %	15 %
Lymphoc.	29 „	17 „	28 „	38 „	83 „
Eosinoph.	4 „	1 „	3 „	18 „	1 „
Monoc.	— „	1 „	1 „	— „	1 „
Mastz.	— „	— „	— „	— „	— „

Blutbilder 24 Stunden nach der Vergiftung:

Tier Nr.	68	70	56	63	58
Hb.	95 %	95 %	90 %	102 %	100 %
Erythr.	4,8 Mill.	4,7	4,4	5,1	4,9
Leukoc.	10500	11200	7000	7500	10500
Stabk.	—	2 %	—	—	—
Segment.	60 %	58 „	60 %	45 %	11 %
Lymphoc.	35 „	33 „	35 „	39 „	88 „
Eosinoph.	4 „	3 „	4 „	15 „	— „
Monoc.	1 „	3 „	1 „	1 „	1 „
Mastz.	— „	1 „	— „	— „	— „

Blutbilder 72 Stunden nach der Vergiftung:

Tier Nr.	68	70	56	63	58
Hb.	93 %	90 %	90 %	102 %	98 %
Erythr.	4,7 Mill.	4,6	4,5	5,0	5,0
Leukoc.	6300	8500	5300	7800	10300
Stabk.	—	—	—	—	—
Segment.	53 %	63 %	67 %	37 %	14 %
Lymphoc.	44 „	35 „	29 „	44 „	85 „
Eosinoph.	3 „	1 „	3 „	19 „	— „
Monoc.	— „	1 „	1 „	— „	1 „
Mastz.	— „	— „	— „	— „	— „

Versuch IV

(therapeutische Schwefelinjektion bei akuter Vergiftung).

Blutbilder vor der Vergiftung:

Tier Nr. 66 u. 67 sind anal. Versuch III als Vergleichstiere zu betrachten.

Tier Nr.	66	67	68	70	45
Hb.	92 %	100 %	95 %	98 %	100 %
Erythr.	4,6 Mill.	5,1	4,7	5,0	4,9
Leukoc.	7800	10100	6700	8800	5900
Stabk.	—	—	—	—	—
Segment.	65 %	42 %	67 %	54 %	67 %
Lymphoc.	30 „	39 „	30 „	38 „	31 „
Eosinoph.	1 „	15 „	1 „	6 „	1 „
Monoc.	4 „	3 „	2 „	1 „	1 „
Mastz.	— „	1 „	— „	1 „	— „

Die Tiere wurden unter den gleichen Bedingungen vergiftet. Tier Nr. 66 und 67 blieben unbehandelt, während Tier Nr. 68, 70 und 45 unmittelbar darnach 0,1 ccm Schwefeldiasporal i. m. erhielten.

Blutbilder 2 Stunden nach der Vergiftung:

Tier Nr.	66	67	68	70	45
Hb.	95 %	105 %	95 %	100 %	100 %
Erythr.	4,8 Mill.	5,2	4,7	5,0	4,9
Leukoc.	8900	13000	7000	9000	6100
Stabk.	—	—	—	—	—
Segment.	68 %	47 %	65 %	56 %	70 %
Lymphoc.	31 „	35 „	33 „	40 „	30 „
Eosinoph.	— „	18 „	1 „	4 „	— „
Monoc.	1 „	— „	1 „	— „	— „
Mastz.	— „	— „	— „	— „	— „

Blutbilder 6 Stunden nach der Vergiftung:

Tier Nr.	66	67	68	70	45
Hb.	118 %	125 %	90 %	100 %	100 %
Erythr.	6,0 Mill.	6,3	4,6	4,9	5,0
Leukoc.	13100	16700	6500	8300	6500
Stabk.	4 %	23 %	—	—	—
Segment.	80 „	95 „	70 %	60 %	68 %
Lymphoc.	15 „	12 „	29 „	37 „	30 „
Eosinoph.	— „	5 „	1 „	3 „	1 „
Monoc.	1 „	1 „	— „	— „	1 „
Mastz.	— „	— „	— „	— „	— „

Blutbilder 24 Stunden nach der Vergiftung:

Tier Nr.	66	67	68	70	45
Hb.	95 %	100 %	95 %	95 %	100 %
Erythr.	4,7 Mill.	5,1	4,7	5,0	5,0
Leukoc.	9000	12000	6900	8500	6000
Stabk.	—	3 %	—	—	—
Segment.	67 %	55 „	68 %	55 %	65 %
Lymphoc.	31 „	38 „	31 „	39 „	33 „
Eosinoph.	1 „	4 „	1 „	5 „	1 „
Monoc.	1 „	— „	— „	1 „	1 „
Mastz.	— „	— „	— „	— „	— „

Blutbilder 72 Stunden nach der Vergiftung:

Tier Nr.	66	67	68	70	45
Hb.	95 %	100 %	95 %	100 %	100 %
Erythr.	4,8 Mill.	5,1	4,7	5,0	5,0
Leukoc.	7500	9900	6000	8900	5700
Stabk.	—	—	—	—	—
Segment.	68 %	46 %	68 %	53 %	69 %
Lymphoc.	29 „	38 „	31 „	40 „	29 „
Eosinoph.	1 „	14 „	1 „	5 „	1 „
Monoc.	2 „	2 „	— „	1 „	1 „
Mastz.	— „	— „	— „	1 „	— „

Diese Versuche zeigen deutlich den entgiftenden Einfluss des Schwefels auf die Symptome der akuten CO-Vergiftung, sowohl bei prophylaktischer, als auch bei therapeutischer Anwendung. Während sich bei den Vergleichstieren die schon beschriebenen Verschiebungen im Blutbild einstellen, bleiben diese Veränderungen bei den mit Schwefel behandelten Tieren aus. Sie lassen eine Verteilungserythrocytose vermissen. Eine Leukocytose mit relativer Verminderung der Lymphocyten, bezw. eine Linksverschiebung konnte bei ihnen ebenfalls nicht beobachtet werden.

Der Leitgedanke für den folgenden Versuch war die Entscheidung der Frage, ob Schwefel auch imstande ist, die Entstehung von Erythrocytosen, wie sie unter wiederholter Einwirkung kleiner Mengen Kohlenoxyd's entstehen, zu verhindern. Auch interessierte dabei die Frage nach dem Verhalten der Reticulocyten bei der chro-

nischen CO-Vergiftung, bei der die Tiere jeweils prophylaktische, bezw. therapeutische Schwefelinjektionen erhielten.

Versuch V

(vorbeugende und therapeutische Schwefelinjektion bei chronischer CO-Vergiftung).

Blutbilder vor der Vergiftung:

Tier Nr.	56	58	63	45	51	67
Hb.	105 %	96 %	95 %	98 %	102 %	103 %
Erythr.	5,3 Mill.	4,9	4,8	5,0	5,0	5,25
Leukoc.	7700	8300	8000	7200	7000	9900
Stabk.	—	—	—	—	—	—
Segment.	54 %	46 %	59 %	63 %	56 %	51 %
Lymphoc.	32 „	53 „	30 „	23 „	41 „	28 „
Eosinoph.	11 „	— „	9 „	12 „	2 „	19 „
Monoc.	1 „	1 „	2 „	2 „	1 „	1 „
Mastz.	2 „	— „	— „	— „	— „	1 „
Retikulocyten:	3 ‰	2 ‰	3 ‰	4 ‰	3 ‰	5 ‰

Die Tiere wurden analog Versuch II vier Wochen hindurch täglich nach der angegebenen Versuchsanordnung durch 5 Sek. lange CO-Atmung vergiftet.

Tier Nr. 56, 58 und 63 wurden immer 5 Min. vor der Vergiftung mit „Schwefeldiasporal" 0,05 ccm i. m. gespritzt, d. i. $^1/_8$ mg Schwefel.

Tier Nr. 45, 51 und 67 bekamen die gleiche Menge unmittelbar nach der Vergiftung.

Blutbilder nach 4 Wochen:

Tier Nr.	56	58	63	45	51	67
Hb.	102 %	100 %	98 %	97 %	100 %	100 %
Erythr.	5,2 Mill.	5,0	5,0	4,9	5,1	5,2
Leukoc.	7500	7900	8800	7600	7500	9000
Stabk.	—	—	—	—	—	—
Segment.	57 %	52 %	63 %	59 %	59 %	48 %
Lymphoc.	28 „	47 „	28 „	26 „	38 „	27 „
Eosinoph.	13 „	— „	8 „	11 „	1 „	23 „
Monoc.	1 „	1 „	1 „	4 „	2 „	2 „
Mastz.	1 „	— „	— „	— „	— „	— „
Retikulocyten:	4 ‰	3 ‰	3 ‰	5 ‰	3 ‰	4 ‰

Daraus geht eindeutig hervor, dass Schwefel sowohl bei prophylaktischer, wie bei therapeutischer Anwendung imstande ist, die Entstehung polycythaemischer Zustände hintanzuhalten, wie sie durch wiederholte Einwirkungen von Kohlenoxyd hervorgerufen werden. Ein Anstieg der Retyculocyten wurde hiebei nicht beobachtet. Die sonst hervorgerufene Lymphocytose bleibt aus.

Bezüglich der Hyperglykaemie bemerkt Grawitz und Waegner, dass dieselbe eine häufig beobachtete Störung im Kohlehydratstoffwechsel bei Leuchtgasvergiftungen ist. Es zeigten sich bei 75 unter 111 auf Hyperglykaemie untersuchten Fällen erhöhte Blutzuckerwerte, d. h. bei 67,5 Prozent. Einer der höchsten Werte, die gefunden wurden, war 333 mg Prozent. Eine Beziehung zwischen der Schwere der Leuchtgasvergiftung und der Hyperglykaemie besteht nicht. Blutzuckerkurven zeigten bei hyperglykaemisch Vergifteten nach i. v. Dextrosebelastung einen normalen Ablauf, d. h. nach raschem erheblichen Anstieg im Verlauf von 4 Stunden Abfall zur Norm. Aus dem Gesagten geht hervor, dass wir es hier mit einem Folgezustand zentraler toxischer Einwirkung zu tun haben. Grawitz und Waegner stellen sich vor, dass es entsprechend dem klassischen Claud-Bernard'schen Zuckerstich auf dem Wege: Z. N. S. — Sympathikus — Adrenalinsystem zur Zuckerausschüttung aus den Glykogendepots und damit zu den beschriebenen Erscheinungen kommt.

Um die Wirkung des Schwefels in dieser Beziehung zu erproben, wurden Blutzuckerkurven bei der akuten CO-Vergiftung angelegt. Einmal ohne Behandlung; dann bei prophylaktischer, bezw. therapeutischer Einspritzung von „Schwefeldiasporal". Die Versuche wurden ebenfalls an Meerschweinchen ausgeführt. Die Tiere wurden wieder in der oben beschriebenen Versuchsanordnung durch 20 Sek. lange CO-Atmung vergiftet. Die Blutentnahmen erfolgten immer am nüchternen Tier. Die Blutzuckerwerte sind in Milligramm-Prozent angegeben. Sie wurden durch Doppelbestimmungen nach Hagedorn-Jensen erhalten.

Versuch VI

(Blutzuckerkurven bei akuter CO-Vergiftung ohne Schwefelinjektion).

Tier Nr.		68	70	56	58	66	45
Zeit	8 Uhr	133	125	120	126	122	98
	Die Tiere wurden vergiftet, dann wurde 2-stündlich Blut entnommen.						
	9 Uhr	164	145	145	166	143	123
	11 „	175	152	130	173	154	144
	13 „	183	160	126	180	125	167
	15 „	201	193	122	195	131	183
	17 „	217	199	123	205	125	199
	19 „	195	187	121	207	122	164
	21 „	180	157	123	185	118	121
	8 „	145	135	120	156	120	100
	10 „	134	133	118	130	123	103
	12 „	132	124	120	128	120	100

Versuch VII

(Blutzuckerkurven bei akuter CO-Vergiftung mit prophylaktischer bezw. therapeutischer Schwefelinjektion).

Der gleiche Versuch; nur wurde zwischen 8 und 9 Uhr dem Tier 68, 70 und 56 prophylaktisch und den Tieren 58, 66 und 45 therapeutisch 0,1 „Schwefeldiasporal" i. m. gespritzt, d. i. $^1/_4$ mg Schwefel.

Tier Nr.		68	70	56	58	66	45
Zeit	8 Uhr	125	130	110	125	115	100
	9 „	128	125	115	130	110	95
	11 „	123	127	100	128	110	100
	13 „	120	123	105	124	111	90
	15 „	124	128	111	127	108	105
	17 „	130	124	110	123	113	95
	19 „	128	127	108	118	110	100
	8 „	124	129	110	120	111	105

Versuch VI zeigt, dass alle Tiere, wenn auch in verschiedenem Masse, auf die akute CO-Vergiftung mit Hyperglykaemie reagieren.

Aus Versuch VII geht wieder der entgiftende Einfluss des Schwefels auf die Symptome der akuten CO-Vergiftung hervor; durch therapeutische, bezw. prophylaktische Schwefelinjektionen konnte der Anstieg des Blutzuckers verhindert werden.

Zum Schluss sei die Frage kurz aufgeworfen, wie hat man sich die Wirkung des Schwefels zu erklären. Entweder muss man eine direkte Einwirkung des Schwefels auf das Gift annehmen oder eine Beeinflussung eines Entgiftungsmechanismus, der dann die Entgiftung vornimmt.

Was die direkte Einwirkung des Schwefels auf das Kohlenmonoxyd angeht, so sind, wie schon erwähnt, N. Vita und E. Salmoiraghi auf Grund ihrer spektroskopischen Studien über den Entgiftungsmechanismus bei der experimentellen CO-Intoxikation der Ansicht, dass sich im Blute SCO bildet und dass dies als Entgiftungsvorgang anzusehen ist, der durch Schwefelinjektionen gefördert wird.

Andererseits kann es sich auch um einen Zwischenmechanismus handeln, der durch S-Verbindungen gefördert wird. Auf Grund ihrer Versuche nehmen Waelsch und Weinberger an, dass dem Glutathion eine entscheidende Bedeutung im Entgiftungsmechanismus zukommt. Das Glutathion ist besonders geeignet, sich einerseits an Oxydations- und Reduktionsprozessen zu beteiligen, andererseits infolge seiner Struktur die verschiedensten Paarungsmöglichkeiten zuzulassen. Es handelt sich nach Kendall, Masson und Mc. Kenzie (zit. nach Waelsch) beim Glutathion um ein Tripeptid. Durch Versuche an weissen Mäusen konnte Waelsch eine bedeutende entgiftende Wirkung von kolloidalem Schwefel auf die Avertinnarkose sehen. C. Moncorps und R. M. Bohnstedt haben den entgiftenden Einfluss des reduzierten Glutathions auf die kurative Neosalvarsanwirkung bei der naganakranken Maus festgestellt.

Handovsky (zit. nach Waelsch) hat durch Eingaben von kolloidalem Schwefel bei Meerschweinchen eine starke Vermehrung des Leberglutathions erreicht. Hier besteht die Möglichkeit, den entgiftenden Einfluss der Schwefelverbindungen nicht direkt auf das Gift, sondern über die Beeinflussung des Glutathionspiegels anzunehmen.

Zusammenfassung

Zweck der Arbeit war, den Einfluss des Schwefels auf die Symptome der experimentellen CO-Vergiftung bei Meerschweinchen zu studieren.

Dabei ergab sich folgendes:

Bei den Tieren, die auf die Vergiftung mit einer Erythrocytose und Hyperglykaemie ansprachen, gelang es durch Schwefelinjektionen die Vermehrung des Haemoglobins und der Erythrocyten und den Anstieg des Blutzuckers zu verhindern. Das weisse Blutbild verhielt sich nicht ganz eindeutig.

Die Versuche stützen sich auf Untersuchungen von N. Vita und E. Salmoiraghi, die bei CO-vergifteten und mit kolloidalem Schwefel behandelten Meerschweinchen im Spektrum des Blutes die für die CO-Vergiftung charakteristischen Veränderungen vermissen.

Die Versuche sprachen also dafür, dass durch Schwefelinjektionen die Veränderungen des Blutbildes und die Erhöhung des Blutzuckers im Tierexperiment zweifellos günstig beeinflusst werden können.

Inwieweit die hier mitgeteilten Versuche Anwendung auf die Kohlenoxydvergiftung des Menschen finden können, müssen erst die entsprechenden Beobachtungen zeigen.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Kurt Voit für die liebenswürdige Ueberlassung des Themas, sowie Durchsicht der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur

Barcroft J.: The respiratory function of the blood. Part. I. 1926.
ders.: Erg. Physiol. Bd. 25, 1926.
Forst: Arch. exper. Path. Bd. 128, 1928.
Grawitz u. Waegner: Z. klin. Med. CVI, H. 5—6.
Heffter u. Sabbatani: Arch. exp. Path. Bd. 51, 1904.
Lewin L.: Die CO-Vergiftung. J. Springer, Berlin 1920.
Litzner St.: Arch. Gewerbepath. Bd. I. 1931.
ders.: Erg. Med. Bd. XIV, H. 3—4, 1930.
Milanesi: Arch. internat. Pharmac. et de Therapie Bd. 32. 1926.
Moncorps C. u. Bohnstedt R. M.: Arch. Dermat. Bd. 170, H. 1, 1934.
Nasmith u. Graham.: J. of Physiol. Bd. 35, 1932.
Naegeli: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik 1931. Springer, V. Aufl.
Nicloux: L'oxyde carbone et l'intoxikation oxycarbonique, Masson u. Co. 1925.
Vita N. u. E. Salmoiraghi: Arch. exper Path. Bd. 166, H. 5—6, 1932.
Voit K. u. Schmidt H. H.: Ueber die Wirkung des Schwefels bei exp. Kohlenoxydvergiftung. Münch. med. Wochenschrift, Nr. 25, 1935.
Waelsch: Arch. exper. Path. Bd. 156. 1930.
Waelsch u. Weinberger: Arch. exper. Path. Bd. 156. 1930.

Lebenslauf

Am 18. März 1908 wurde ich als dritter Sohn des Fabrikbesitzers F. A. Ernst Schmidt in Nürnberg geboren. In meiner Vaterstadt besuchte ich die Volkshauptschule, das humanistische Gymnasium und absolvierte am 29. März 1928 das Realgymnasium dortselbst. Darnach widmete ich mich dem Studium meiner Neigung und bestand am 15. Juli 1930 die ärztliche Vorprüfung und am 19. Dezember 1933 die ärztliche Prüfung in München. Das erste Viertel meines praktischen Jahres legte ich an der dermatologischen Universitätsklinik und den Rest an der ersten medizinischen Universitätsklinik in München ab. Seit dem 19. Dezember 1934 besitze ich die Approbation als Arzt. Bis zum 31. März 1935 war ich als Volontärassistent an der ersten medizinischen Universitätsklinik und seitdem bin ich an der dermatologischen Universitätsklinik in München tätig.

Vorliegende Arbeit entstand in meiner Praktikanten- bis Volontärzeit.